



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

04005507.1

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 04005507.1
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 08.03.04
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Solvay Fluor GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover
ALLEMAGNE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Herstellung von Verbindungen mit der CHF2-oder CHF-Gruppe

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07C/

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PL PT RO SE SI SK TR LI

Solvay Fluor GmbH

Postfach 220
30002 HannoverEPC 11.11.03
57
08. März 2004Herstellung von Verbindungen mit der CHF_2 - oder CHF-Gruppe

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer CHF_2 - oder CHF-Gruppe durch Hydrodehalogenierung, vorzugsweise Hydrodechlorierung aus entsprechenden Brom-, Jod- oder Chlorverbindungen, bevorzugt aus Verbindungen mit einer CClF_2 - oder CClF -Gruppe.

Verbindungen mit einer CHF_2 - oder CHF-Gruppe, insbesondere Esterverbindungen und Diesterverbindungen, sind wertvolle Zwischenprodukte in der chemischen Synthese.

Es ist bereits bekannt, solche Verbindungen aus entsprechenden Chlorverbindungen und Austausch des Chloratoms gegen Wasserstoff herzustellen. Takashi Tsukamoto und Tomoya Kitazume geben in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1993, Seiten 1177 bis 1181 an, dass Chlordifluoressigsäureethylester mit Zink in Dimethylformamid und anschließender saurer Hydrolyse quantitativ Difluoressigsäureethylester ergibt (siehe Seite 1177, linke Spalte). Es ist jedoch nicht angegeben, wie der Ester isoliert werden könnte.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer CHF_2 - oder CHF-Gruppe, besonders von entsprechenden Ester- oder Diesterverbindungen, anzugeben. Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer CF_nH -Gruppe aus einer CF_nX -Gruppe, wobei n für 1 oder 2 steht und X Brom, Jod oder vorzugsweise Chlor bedeutet, und Zink wird in Anwesenheit eines Alkohols durchgeführt. Der Alkohol dient als Protonenquelle für die Reaktion. Dimethylformamid oder andere Carbonsäureamide sind bevorzugt nicht im Reaktionsgemisch enthalten. Bevorzugt sind auch keine anderen Lösungsmittel während der Umsetzung anwesend.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppen aus einer Verbindung mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ -Gruppe herstellt, wobei n und X die vorgenannte Bedeutung besitzen. Bevorzugt stellt man Verbindungen mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppe aus einer Verbindung mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{ClC(O)}$ -Gruppe her.

Besonders bevorzugt stellt man einen Ester der Formel $\text{R}^1\text{CFHC(O)OR}^2$ her, worin R^1 steht für F; für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist; und R^2 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist. Weiterhin bevorzugt stellt man einen Diester der Formel $\text{R}^3\text{OC(O)CFHC(O)OR}^3$ her, worin R^3 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist.

R^1 steht ganz besonders bevorzugt für F oder C1-C3, welches teilfluoriert oder perfluoriert ist.

R^2 und R^3 stehen bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl.

R^1 steht bevorzugt für F oder CF_3 .

Der als Protonenquelle verwendete Alkohol entspricht zweckmäßigerweise dem Rest R^2 bzw. R^3 .

Gemäß einer Ausführungsform stellt man den Ester in situ aus dem entsprechenden Säurechlorid und Alkohol her. In diesem Fall ist der Alkohol nicht nur Protonenquelle, sondern dient auch zur Veresterung des Säurechlorids. Entsprechend mehr Alkohol muss eingesetzt werden. Da der Alkohol aber zweckmäßig im Überschuss als Lösungsmittel eingesetzt wird, stellt dies kein Problem dar.

Es kann vorteilhaft sein, die Umsetzung in Anwesenheit eines nichtprotischen Lösungsmittels durchzuführen. In diesem Fall verwendet man als nichtprotisches Lösungsmittel vorzugsweise mindestens überwiegend das herzustellende Produkt, z.B. den Ester mit einer CHF_2 - oder CHF -Gruppe. Nitrile sind vorzugsweise nicht als Lösungsmittel enthalten.

Pro auszutauschendem Chlor setzt man bevorzugt 0,9 bis 2,1 Äquivalente Zink ein. Bevorzugt setzt man pro Chloratom etwa 1,1 bis 2 Zinkatome ein; ein stöchiometrischer Überschuß an Zink hat sich als vorteilhaft erwiesen.

Die Temperatur, bei der die Umsetzung zwischen brom-, jod- bzw. chlorhaltiger Ausgangsverbindung, Zink und Alkohol durchgeführt wird, liegt vorteilhaft zwischen 50 °C und dem Siedepunkt des entsprechenden Alkohols.

Die Isolation kann gemäß üblichen Methoden erfolgen.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass hohe Ausbeuten und hohe Selektivitäten erzielt werden. Lösungsmittel wie DMF sind auch schwerer zu entsorgen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern, ohne sie in ihrem Umfang einzuschränken.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von Difluoressigsäuremethylester aus Chlordifluoressigsäuremethylester und Zink

Allgemeine Durchführung: Ausgangsverbindung, Zink und Alkohol wurden in den angegebenen Proportionen und während der angegebenen Umsetzungsdauer und Temperatur miteinander umgesetzt. Das Abdestillieren des Methylesters ergab immer eine Fraktion eines Azeotrops von Difluoressigsäuremethylester und Methanol mit einem konstanten Siedepunkt von 64°C bei Umgebungsdruck. Diese Mischung wurde mit Benzotrifluorid als internem Standard versetzt und die Ausbeute durch ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren bestätigt. Das Azeotrop kann zu anderen Difluoressigsäureverbindungen weiter umgesetzt werden. Mit NH_3 kann der Ester beispielsweise in quantitativer Ausbeute in das Difluoressigsäureamid umgewandelt werden.

Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Abkürzungen:

CDFAME = Chlordifluoressigsäuremethylester

CDFAEt = Chlordifluorethylester

CDFACl = Chlordifluoracetylchlorid

MeOH = Methanol

EtOH = Ethanol

Eq. = Equivalent

Zn = Zink

Tabelle 1: Reaktionsparameter und Analysendaten

	CDFAME + 1 Eq. Zn In MeOH, Reflux			CDFAME + 1,5 Eq. Zn in MeOH, 50°C				CDFAME + 1,5 Eq. Zn in MeOH, Reflux			
	1 h	2 h	3 h	1 h	2 h	3 h	4 h	1 h	2 h	3 h	4 h
$\text{ClCF}_2\text{COOMe}$	29,1 ¹⁾	17,1	14,3	72,5	36,8	12,2	4,9	43,7	10,9	1,1	0,3
HCF_2COOMe	58,4	68,8	70,3	26,8	59,2	81,1	84,8	55,9	88,3	95,6	95,8
ClF_2COOH	3,5	3,1	3,9	0,7	1,5	1,7	1,1	0,04	0,04	0	0
HCF_2COOH	9	11,1	11,6	0,3	2,6	5	9,1	0,4	0,8	3,3	4

1) Angaben in %

Es ist festzustellen, dass ein Überschuß Zink und Reflux-Temperatur des Methanols positiv für die Ausbeute ist.

Beispiel 2: Herstellung von Difluoressigsäureethylester

Die Umsetzung wurde wie in Beispiel 1 durchgeführt, aber in siedendem Ethanol. in Tabelle 2 sind Reaktionsparameter und Analysendaten zusammengestellt.

Tabelle 2: Reaktionsparameter und Analysendaten

	CDFAEt + 1,5 Eq. Zn In EtOH, Reflux		
	1 h	2 h	3 h
$\text{ClCF}_2\text{COOEt}$	0,8 ¹⁾	0	0
HCF_2COOEt	61,6	84,9	89,9
ClF_2COOH	18,1	3,3	0,4
HCF_2COOH	19,5	11,9	9,7

¹⁾ Angaben in %

Beispiel 3: Herstellung von Difluoressigsäuremethylester aus in-situ hergestelltem Chlor-difluoressigsäuremethylester

Durchführung: Zink wurde in Methanol vorgelegt und Chlordifluoracetylchlorid zugegeben. Die Reaktion verläuft exotherm unter Gasentwicklung. Verfahrensparameter und Analysendaten sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Reaktionsparameter und Analysendaten

	CDFACl + 1,5 Eq. Zn In MeOH, 1 h, RT	CDFACl + 1,5 Eq. Zn In MeOH, 1 h, Reflux	CDFACl + 1,5 Eq. Zn In MeOH, 3 h, Reflux
$\text{ClCF}_2\text{COOMe}$	52,1 ¹⁾	0	0
HCF_2COOMe	16,7	24,1	24,1
ClF_2COOH	28,6	35,4	35,4
HCF_2COOH	2,6	36,1	36,2

¹⁾ Angaben in %

Die Reaktion scheint nach 1h Refluxieren beendet zu sein. Vermutlich reagiert das entstehende HCl sehr schnell mit dem Zink und bildet naszierenden Wasserstoff, der die ClCF_2 -Gruppe aber nur zum Teil reduziert. Ein größerer Überschuß sollte das Ergebnis verbessern.

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer CF_nH -Gruppe aus einer CF_nX -Gruppe und Zink in Anwesenheit eines Alkohols, wobei n für 1 oder 2 steht und X Brom, Jod oder vorzugsweise Chlor bedeutet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen mit einer $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppe aus einer $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ -Gruppe, vorzugsweise einer $\text{CF}_n\text{ClC(O)}$ -Gruppe herstellt, wobei n und X die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Ester der Formel $\text{R}^1\text{CFHC(O)OR}^2$ herstellt, worin R^1 steht für F; für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist; und R^2 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist; oder dass man einen Diester der Formel $\text{R}^3\text{OC(O)CFHC(O)OR}^3$ herstellt, worin R^3 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für F oder C1-C3 steht, welches teilfluoriert oder perfluoriert ist.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 und R^3 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl steht.
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 steht für F oder CF_3 .
7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol dem Rest R^2 oder R^3 entspricht.
8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man den Ester in situ aus Säurechlorid und Alkohol herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Anwesenheit eines nichtprotischen Lösungsmittels arbeitet, vorzugsweise in Anwesenheit des Reaktionsprodukts als Lösungsmittel.

10. Das Azeotrop aus Difluoressigsäuremethylester und Methanol.

Zusammenfassung

EPC March

57

08. März 2004

Verbindungen mit einer CHF_2 - oder CHF-Gruppe können aus den entsprechenden Verbindungen mit einer CClF_2 - oder CClF-Gruppe oder der entsprechenden Brom- oder Jodverbindung und Zink in Anwesenheit eines Alkohols hergestellt werden. Bevorzugt werden Monoester mit einer CHF_2 -Gruppe oder Diester mit einer CHF-Gruppe auf diese Weise hergestellt.